



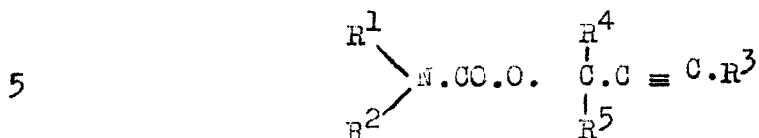
20853

20850

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención, a nombre de
SCHERING A. G., domiciliada en
BERLIN N. 65, Müllerstrasse 170-172
(Alemania), por : "PROCEDIMIENTO PARA LA
OBTENCIÓN DE ÉSTERES DEL ÁCIDO CARBAMÍNICO
CON CARBINOLES ACETILÉNICOS TERCIARIOS".

=====

Hasta el presente eran desconocidos los ésteres del
ácido carbamínico con carbinoles acetilénicos terciarios
de la fórmula general



en que R^1 , R^2 y R^3 representan un átomo de hidrógeno
o un radical de hidrocarburo y

R^4 y R^5 un radical de hidrocarburo.

10 Ahora bien, se ha descubierto que combinaciones de
este tipo pueden obtenerse por los métodos usuales para la
preparación de ésteres del ácido carbamínico. Así se puede,
por ejemplo partir de halogenuros del ácido carbamínico sus-
tituidos o no sustituidos en el nitrógeno y hacerlos reaccio-
15 nar con los correspondientes carbinoles acetilénicos tercia-



208530

rios para convertirlos en los ésteres perseguidos. Pero también puede partirse de los ésteres del ácido halógeno-fórmico de los carbinos acetilénicos terciarios, los cuales pueden obtenerse por reacción de dihalogenuros del ácido carbónico, como fosgeno, con los carbinos acetilénicos terciarios y hacer actuar amoniaco o aminas sobre los ésteres del ácido halógeno-fórmico.

Dada la capacidad conocida de reacción del grupo acetilénico, que obliga a contar con la aparición de reacciones secundarias inconvenientes, por ejemplo con cierres de anillo, o dada la especial sensibilidad conocida de los ésteres terciarios del ácido halógeno-fórmico (véase la Patente Alemana 254.471), era de algún modo sorprendente que las transformaciones según el invento se desarrollasen con rendimientos industrialmente del todo aceptables.

Los productos del procedimiento poseen propiedades terapéuticamente valiosas, por ejemplo algunos de ellos manifiestan una acción hipnótica pronunciada con fenómenos secundarios al mismo tiempo insignificantes.

35

EJEMPLO 1

34 g = 430 mmol de cloruro del ácido carbamínico se tratan poco a poco en 250 cm³ de éter absoluto, enfriando con hielo, con 42 g = 430 mmol de 3-metilpentino-(1)-ol-(3). Después de reposar durante la noche, se lava con agua y se elabora del modo usual. La destilación al vacío produce un destilado incoloro de Kp.₁₂ 120-121°. Cristalizado en hexano funde a 56-58°. El producto de la reacción forma una sal de plata, permite hidrogenarse catalíticamente en el éster del ácido carbamínico del metildietilcarbinol y con ello demuestra ser el éster del ácido carbamínico del 3-metil-pentino-(1)-ol-(3).

45



208530

EJEMPLO 2

Una disolución de $51 \text{ cm}^3 = 750 \text{ mmol}$ de fosgeno en 150 cm^3 de alcohol absoluto se agrega, enfriando con sal común y hielo, a $67 \text{ cm}^3 = 720 \text{ mmol}$ de 3-metil-butino-(17)-ol-(3) en 100 cm^3 de éter absoluto. Inmediatamente se deja caer a gotas lentamente $96 \text{ cm}^3 = 750 \text{ mmol}$ de quinolina en 100 cm^3 de éter absoluto, no debiendo la temperatura interior sobrepasar de -5° C . Después de reposar durante la noche a 0° C , se separa por aspiración del hidrocloreuro de quinolina y el filtrado, enfriando bien con sal común y hielo, se incorpora a una disolución etérea de amoníaco, introduciendo además gas amoníaco. Después de la elaboración de modo análogo al ejemplo 1, se obtienen 30 g de éster del ácido carbamínico del 3-metil-butino-(1)-ol-(3), $Kp._{12} 111^\circ$; F. 108° (de ciclohexano).

EJEMPLO 3

Una disolución de $34 \text{ cm}^3 = 500 \text{ mmol}$ de fosgeno líquido en 150 cm^3 de éter absoluto, como en el ejemplo 2, se hace reaccionar primeramente con 62 g = 500 mmol de 1-etinilciclohexanol-1 y $64 \text{ cm}^3 = 500 \text{ mmol}$ de quinolina, y luego, después de seguir la elaboración según los ejemplos 1 y 2, con amoníaco en éter. Se obtienen 45 g = 53 % de la cantidad teórica, del éster del ácido carbamínico del 1-etinilciclohexano-ol-1; $Kp._{3} 108-110^\circ$; agujas incoloras de la cristalización en ciclohexano. F. $94-96^\circ$.

EJEMPLO 4

Una disolución de $34 \text{ cm}^3 = 500 \text{ mmol}$ de fosgeno líquido en 150 cm^3 de éter absoluto, se hace reaccionar, como en el ejemplo 2, con 49 g = 500 mmol de 3-metilpentino-1-ol-3 y 64 cm^3 de quinolina, y después de separar el hidrocloreuro de

203530



quinolina, a -10° se incorpora a gotas a una disolución de unos 40 g de metilamina en 100 cm^3 de éter absoluto. Se deja la mezcla a la temperatura del local durante algunas horas, se lava luego con medio alcalino y ácido y finalmente por destilación al vacío se obtiene el éster del ácido N-metil-carbámico del metilpentanol con un rendimiento del 45 %. K_p 14 111-112° ; F. 53-54°. Agujas incoloras de cristalización en hexano.

EJEMPLO 5

- 85 A una disolución de 62 g de etinilciclohexanol en 200 cm^3 de toluol absoluto y 50-52 g de fosgeno se añaden a gotas y agitando en el decurso de hora y media próximamente, 61 g de colidina en 70 cm^3 de toluol, manteniéndose la temperatura a $+5^{\circ}$ hasta $+10^{\circ}$ enfriando con hielo.
- 90 Después de seguir agitando durante una a dos horas, se deja reposar durante la noche a unos $+10^{\circ}$. El hidrocloreuro de colidina precipitado se separa por aspiración y se vuelve a lavar con toluol repetidas veces, reuniendo los filtrados. A través de 250 cm^3 de toluol colocado en un recipiente se
- 95 hace pasar una corriente constante de NH_3 y el anterior filtrado de toluol se agrega tan poco a poco y enfriando con hielo, que la temperatura no suba por encima de $+10^{\circ}$. Inmediatamente se sigue agitando todavía durante unos 15 minutos y luego se trabaja como en los ejemplos precedentes. La diso-
- 100 lución toluólica secada del éster del ácido carbámico se enfria a -5° hasta 0° , con lo que cristaliza la cantidad principal. Después de separar por aspiración, se concentra el filtrado y se hace cristalizar nuevamente o se lo somete a destilación al vacío.
- 105 Rendimiento total : 50,8 g = 60,7 % del teórico.



208530

EJEMPLO 6

6,2 g de etinilciclohexanol disueltos en 100 cm³ de piridina abs. se tratan con 5,5 cm³ de isocianato de fenilo y con reflujo se hierven durante 17 horas. La elaboración por intermedio de éter, junto con difenilúrea, proporciona 4,2 g del éster 1-etinil-ciclohexílico del ácido carbamínico. Cristalizado en hexano, funde a 94-96°.

EJEMPLO 7

A 23 g = 0,3 mmol de cloruro del ácido carbamínico en 150 cm³ de éter seco se agregan a gotas y agitando a unos 0°, 32 g de propinilciclohexanol en 150 cm³ de éter seco ; después de reposar durante la noche se elabora con agua, se seca la disolución, se concentra fuertemente y se enfría profundamente, obteniéndose 10 g = 25 % de la cantidad teórica de cristales incoloros que funden a 137-39° y que constituyen el éster del ácido carbamínico del propinilciclohexanol.

De modo análogo, del fenetinilciclohexanol se origina el correspondiente éster del ácido carbamínico que cristaliza en hexano y funde a 110-111°.

EJEMPLO 8

28 g de cloruro del ácido dietilcarbamínico, 31 g de etinilciclohexanol y 31 g de 2,4,6-colidina se disuelven en 150 cm³ de toluol y se hierven durante 5 horas con reflujo; se separa del hidrocioruro de colidina precipitado, la disolución toluólica se lava con ácido diluido y con lejía y agua, se seca, se concentra, y se destila al vacío. La fracción principal tiene un Kp.₂ de 94-96° ; F. 30-33° ; rendimiento 15 g (= 27 % del teórico).

Ester del ácido dietilcarbamínico del etinilciclohexanol.

EJEMPLO 9



208530

Una disolución enfriada de 24,8 g de etinilciclohexanol (correspondiente a 1 mol) en 82 cm³ de toluol (secado sobre sodio) se reúne, agitando y a unos 0°, con una disolución también enfriada de 25,74 g de fosgeno (correspondientes a 1,3 mol) en 78,8 cm³ de toluol. Luego agitando a + 2° hasta + 4° y con un embudo de goteo se agrega una disolución de 13,6 g de trimetilamina (correspondientes a 1,15 mol) en 90 cm³ de toluol y en el decurso de 60 a 70 minutos. Después de seguir agitando durante media hora a unos 0°, se separa por aspiración el hidrocloreto de trimetilamina precipitado y se vuelve a lavar por cuatro veces con tanto toluol que la sal después de cada tratamiento quede precisamente cubierta con los disolventes. La sal se seca en el armario secador a 60°. Se obtienen 41,45 g correspondientes a 94,5 % de la trimetilamina introducida. El filtrado y el toluol de lavado se vuelven a llevar al matraz y se amidan haciendo pasar una corriente de gas amoníaco a unos + 3°. Después de terminada la amidación (dura próximamente hora y media), la mezcla de reacción se trata con 100 cm³ de agua en un embudo agitador y se diluye con 2 litros de éter. Se separa la disolución de cloruro amónico, se lava la capa etérea sucesivamente con agua, varias veces con ácido sulfúrico al 10 % y luego nuevamente con agua. Estas aguas de lavado se tratan con éter juntamente con la disolución de cloruro amónico. Las aguas de lavado con ácido sulfúrico también se agitan repetidas veces con éter y éste se reúne con la cantidad principal. Después de secar sobre sulfato sódico, se concentra por evaporación toda la disolución etérea (al final, al vacío). Inmediatamente que se inicia la cristalización, se agregan 100 cm³ de bencina (50-60°) y para completar la cristalización se deja



208530

170 reposar durante varias horas a 0°. Se separa sobre el embudo aspirador y se lava repetidas veces con bencina. Después de secar a 50° se obtienen 54,45 g de etinilciclohexiluretano de F. 93-95°, correspondientes a 81,5 % de la cantidad teórica. De las lejías bencínicas, después de concentrar y destilar al vacío, se recupera todavía algo del material de partida.

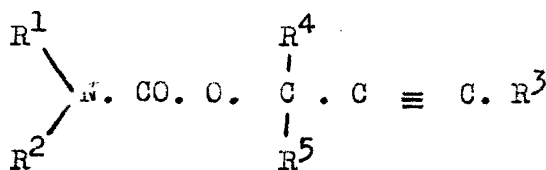
Recuperación de la trimetilamina :

175 En un matraz de destilación, a 95 g (1 mol) del hidrocloreuro de trimetilamina obtenido en los anteriores ejemplos, se agregan, con un embudo de goteo una lejía de sosa cáustica al 50 % con 45 g de NaOH, recibándose la trimetilamina desarrollada en un recipiente fuertemente enfriado. Calentando la mezcla de reacción a unos 80°, pasan las últimas porciones
180 de trimetilamina. Así se obtienen 58 g de trimetilamina ya bastante seca, la cual preferentemente se seca por completo después de diluir con toluol, con potasa cáustica y óxido bórico. El rendimiento es de 98-99 % del teórico. La disolución toluólica puede emplearse directamente para ulteriores
185 transformaciones.

N O T A
=====

Se reivindica como nuevo y de propia invención :

190 1.) - Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido carbamínico con carbinoles acetilénicos terciarios, del tipo





20853

195 en que R^1 , R^2 y R^3 representan un átomo de hidrógeno o un radical de hidrocarburo, y R^4 y R^5 un radical de hidrocarburo, caracterizado porque los carbinoles acetilénicos se convierten en sus ésteres de ácido carbamínico por los métodos usuales para la preparación de ésteres de ácido carbamínico.

200 2.) - Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque carbinoles acetilénicos terciarios se hacen reaccionar con halogenuros del ácido carbamínico sustituidos o no sustituidos en el nitrógeno.

205 3.) - Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se hacen reaccionar con amoniaco o aminas carbinoles acetilénicos en forma de sus ésteres del ácido halógeno-fórmico.

4.) - PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ÉSTERES DEL ÁCIDO CARBAMÍNICO CON CARBINOLES ACETILÉNICOS TERCIARIOS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara .-

Madrid, 28 de Marzo de 1.953

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL